

**SINTESIS SENYAWA ANALOG KURKUMIN
3,5-BIS-(4¹-HIDROKSI-3¹,5¹-DIMETILBENZILIDIN)-
PIPERIDIN 4-ON (MONOHIDRAT HIDROKLORIDA)
DENGAN KATALIS HCl**

SKRIPSI



Oleh :

**IIN ERNAWATI
K 100 050 257**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Banyaknya penyakit yang berkembang saat ini menuntut dunia kefarmasian untuk mencari dan mengembangkan obat-obat baru, dimana salah satu sumber senyawa obat adalah tanaman. Senyawa kurkumin 1,7-bis-(4¹-hidroksi-3¹-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3¹,5¹-dion merupakan senyawa yang telah banyak diteliti memiliki aktivitas farmakologi merupakan penyumbang warna utama pada rimpang tanaman *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*). Kurkumin sering digunakan sebagai bahan pewarna alami pada makanan, obat-obatan, kosmetik, maupun tekstil (Tonnesen & Karlsen, 1985). Selain digunakan sebagai bahan pewarna alami, kurkumin juga mempunyai aktivitas biologis sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (Youssef *et al.*, 2004 & Tonnesen *et al.*, 1986). Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa, kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi. Hal ini karena adanya gugus metilen aktif (-CH₂-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Ketidakstabilan kurkumin dapat dipengaruhi adanya cahaya yang mendegradasi secara fotokimia (Tonnesen,*et al.*, 1986).

Robinson *et al.* (2003) membagi struktur molekul kurkumin menjadi tiga daerah bagian farmakofor. Dua farmakofor pada rantai samping (bagian A dan C) merupakan cincin aromatis adapun bagian tengah (farmakofor B)

merupakan ikatan dien-dion. Dua cincin aromatis tersebut baik simetris maupun tidak simetris menentukan potensi ikatan antara reseptor dengan senyawa obat. Farmakofor pada bagian tengah (B) terdapat gugus metilen aktif yang menyebabkan instabilitas kurkumin. Dengan pertimbangan tersebut dilakukan modifikasi terhadap struktur kurkumin.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa modifikasi struktur kurkumin menjadi suatu senyawa analog kurkumin menghasilkan efek farmakologi yang lebih baik dibanding senyawa kurkumin sendiri (Adams *et al.*, 2004). Salah satu upaya modifikasi struktur kurkumin adalah mengubah struktur pada farmakofor B (gugus β diketon) dengan gugus lain. Menurut Adams *et al.* (2004), modifikasi gugus β diketon dengan gugus N-heterosiklik mengakibatkan senyawa hasil modifikasi memiliki aktivitas antikanker lebih baik dibanding kurkumin dan Cisplatin sebagai kontrol. Penelitian lain menunjukkan pemasukan atom N pada gugus heksanon untuk menggantikan farmakofor B senyawa kurkumin dapat meningkatkan efek sitotoksik senyawa analog kurkumin hasil modifikasi (Sun *et al.*, 2006).

Pengembangan potensi analog kurkumin tidak hanya memodifikasi gugus tengah (β diketon) tetapi juga memodifikasi rantai samping (kromofor A dan C) yang berupa inti aromatik. Senyawa analog kurkumin pentagamavunon-1 (2,5 *bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-siklopentanon (PGV-1) yang merupakan analog kurkumin dengan substituen inti aromatis (farmakofor A dan C) berupa gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil menunjukkan aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D lebih kuat dibanding kurkumin (Da'i, 2007). Penelitian

lain menunjukkan bahwa modifikasi analog kurkumin pada inti aromatis dengan gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil, serta modifikasi gugus β diketon dengan N-heterosiklik (1-etil, piperidin 4-on) memiliki aktivitas penangkap radikal (IC_{50} sebesar 94,26%) (Youssef *et al.*, 2004).

Berdasarkan analisis tersebut dapat dikembangkan sintesis analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin4-on (monohidrat hidroklorida) (Gambar 2D) dengan katalis asam (HCl) melalui kondensasi Aldol dari *starting material* 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida, dimana senyawa ini memiliki inti aromatis dengan substitusi gugus -OH pada posisi *para* dan 3,5-dimetil posisi *meta*. *Starting material* lain adalah piperidin4-on HCl.H₂O, dimana senyawa N-Heterosiklik monoketon ini merupakan senyawa garam karena adanya senyawa monohidrat hidroklorida (HCl.H₂O) yang terjerembab dalam molekul piperidin-4on. Sintesis analog kurkumin ini terjadi melalui dehidrasi β dihidroksi karbonil yang merupakan produk dari kondensasi aldol menjadi α , β *unsaturated* karbonil.

Adanya katalis asam (HCl) bertujuan untuk meningkatkan reaktifitas dari piperidin 4-on. HCl.H₂O. Dalam kondisi asam, piperidin 4-onHCl.H₂O bertindak sebagai nukleofil, sedangkan 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida bertindak sebagai elektrofil. Nukleofil akan menyerang elektrofil menjadi bentuk *intermediate* β -hidroksi yang mudah terdehidrasi membentuk senyawa α , β *unsaturated* karbonil. Proses dehidrasi ini mudah terjadi disebabkan keberadaan hidrogen α yang akan dipindahkan pada ikatan antara C karbonil dan C- α , sehingga terbentuk struktur enol yang lebih stabil. Sintesis analog kurkumin

dengan modifikasi gabungan pada farmakofor B oleh Sun *et al.* (2005) dan Adams *et al.* (2004) serta modifikasi farmakofor A dan C (Da'i, 2007; Youssef *et al.*, 2004) pada penelitian ini diharapkan menghasilkan senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin4-on (monohidrat hidroklorida) yang lebih stabil dibanding kurkumin.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut dapat dikembangkan rumusan masalah sebagai berikut:

- a. Apakah analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin4-on (monohidrat hidroklorida) dapat disintesis dari *starting material* piperidin 4-on dan 3¹,5¹-dimetilbenzaldehida ?
- b. Apakah analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin4-on (monohidrat hidroklorida) dapat disintesis melalui kondensasi Aldol dengan katalis HCl?

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan dari penelitian ini antara lain:

- a. Mendapatkan senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin4-on (monohidrat hidroklorida) dari *starting material* 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida dan piperidin 4-on.

- b. Mengembangkan sintesis analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) melalui kondensasi Aldol dengan katalis HCl.

D. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat diantaranya:

- a. Memberikan informasi tentang sintesis analog kurkumin dari modifikasi struktur ketiga farmakofor kurkumin menjadi analog kurkumin.
- b. Mendapatkan analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on dari *starting material* 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehid dan piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) yang diharapkan memiliki manfaat farmakologi lebih baik.

E. TINJAUAN PUSTAKA

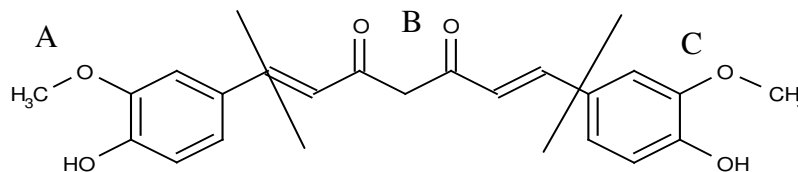
1. Tinjauan Struktur Kurkumin Sebagai Senyawa Penuntun

Kurkumin merupakan salah satu senyawa yang dapat diisolasi dari tanaman *Curcuma sp* (Sharma *et al.*, 2005; Van der Goot, 1997). Pertama kali kurkumin ditemukan pada tahun 1815 oleh Vogel dan Pelleiter (Van der Goot, 1997). Kristalisasi kurkumin pertama kali dilakukan oleh Daube tahun 1870 dan dielusidasi struktur kimianya pada tahun 1910 oleh Lampe (Aggarwal *et al.*, 2003). Sintesis kurkumin dilakukan pada tahun 1913 oleh Lampe dan Miloebzka (Aggarwal *et al.*, 2003).

Kurkumin 1,7-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3¹,5¹-dion (Gambar. 1) merupakan senyawa α,β -diketon siklik diaril yang berwujud kristal

kuning jingga. Di alam kurkumin selalu terdapat bersama dengan dua turunan senyawa lainnya yaitu demetoksikurkumin dan *bis*-demetoksikurkumin, yang dikenal dengan kurkuminoid (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Kurkumin praktis tidak larut dalam air, tetapi larut dalam etanol dan dimethylsulfoxide (Aggarwal, *et al.*, 2003). Kurkumin telah banyak diteliti dan dapat digunakan antara lain sebagai antiinflamasi, antireumatik, dan antikanker (Rao *et al.*, 1997).

Kurkumin mudah terdegradasi pada pH basa (Tonnesen dan Karlsen, 1985) dan adanya cahaya (Tonnesen *et al.*, 1986). Kurkumin merupakan senyawa dengan struktur β diketon tersubstitusi simetris, dimana gugus karbonilnya terkonjugasi oleh cincin aromatik yang tersubstitusi *para* dengan gugus hidroksi. Kurkumin terdegradasi menjadi vanilin, ferulic acid dan feruloyl methane (Aggarwal *et al.*, 2003). Kurkumin tergolong senyawa diaril heptonoid turunan metana tersubstitusi dua asam ferulat. Rumus molekul kurkumin $C_{12}O_6H_{20}$ dengan bobot molekul 368,126. Kurkumin dapat disintesis dengan baik dari 2,4-pentanadion dan vanillin, walaupun membutuhkan reagen khusus untuk menghindari reaksi knoevenagel diantara keduanya (Van der Goot, 1997). Hasil penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai aktivitas kurkumin diantaranya antiinflamasi (Ammon dan Wahl, 1991), antitumor (Huang *et al.*, 1988), antikanker (Cordero *et al.*, 2003 *cit* Sharma *et al.*, 2005) dan aktivitas anti-HIV (Sui *et al.*, 1993).



Gambar 1. Pembagian Farmakofor Struktur kurkumin 1,7-bis-(4¹-hidroksi-3¹metoksifenil)-1,6-heptadiena-3¹,5¹-dion (Robinson *et. al.*, 2003)

Hubungan struktur dan aktivitas kurkumin terkait dengan gugus-gugus fungsional senyawa tersebut, yaitu sebagai berikut:

- a. Aktivitas antioksidan oleh gugus hidroksi pada inti aromatik, hal ini telah dibuktikan dalam penelitian sifat oksidasi kurkumin dan analognya dengan berbagai pendekatan yang telah membuktikan peran gugus hidroksi untuk sifat pereduksi (Da'i, 1998) pada kurkumin dan analognya.
- b. Gugus β diketon dan ikatan rangkap berperan dalam aktivitas biologis sebagai antiinflamasi, antikanker dan antimutagenik. Dalam berbagai penelitian yang telah dilakukan, terlihat bahwa gugus β diketon yang telah diganti dengan analog siklopentanon tetap menunjukkan aktivitas biologis yang sama atau bahkan lebih baik dibanding kurkumin, antara lain penelitian antikanker (Da'i, 2003 dan 2007) yang menunjukkan analog PGV-0 dan PGV-1 memiliki aktivitas lebih baik dari kurkumin.
- c. Dua cincin aromatis baik simetris maupun tidak simetris menentukan potensi ikatan antara senyawa obat dengan reseptor, sehingga salah satu upaya modifikasi dilakukan pada bagian kromofor B dari struktur kurkumin.

2. Analog Kurkumin

Analog kurkumin adalah senyawa α,β tak jenuh yang dapat dihasilkan dari mekanisme dehidrasi suatu β hidroksi karbonil. Senyawa β hidroksi karbonil

dapat dihasilkan dari reaksi kondensasi antara suatu senyawa aldehid dengan suatu senyawa yang mengandung gugus karbonil melalui reaksi kondensasi Aldol dengan menggunakan katalis asam atau basa (Fessenden dan Fessenden, 1986).

Analog kurkumin merupakan modifikasi kurkumin dengan 3 gugus farmakofor yang mirip dengan kurkumin dengan senyawa induk (Robinson *et al.*, 2003). Modifikasi pada kromofor A dan C dapat dilakukan dengan substitusi pada cincin aromatis tersebut dengan gugus yang lain. Beberapa hasil pengujian membuktikan bahwa analog kurkumin dengan modifikasi pada farmakofor B menjadi monoketon maupun farmakofor A dan C dengan substituen berbeda dari kurkumin menunjukkan hasil modifikasi memiliki potensi penghambatan pertumbuhan sel kanker (Da'i, 2003 dan 2007) dan aktivitas penangkap radikal (Youssef *et al.*, 2004) yang lebih baik dari kurkumin itu sendiri.

Robinson *et al.*(2006) telah membuktikan perubahan gugus struktur β diketon pada struktur kurkumin menjadi ikatan α,β tak jenuh monoketon tidak merubah potensi aktivitas analog kurkumin sebagai penghambat sel kanker, bahkan pada beberapa senyawa menunjukkan aktivitas yang lebih baik dibanding senyawa kurkumin. Berdasarkan analisis hubungan struktur dan aktivitas dibuktikan bahwa struktur dienon simetris memiliki potensi lebih baik untuk dikembangkan sebagai senyawa antikanker (Adams *et al.*, 2004).

3. Analog Kurkumin 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida)

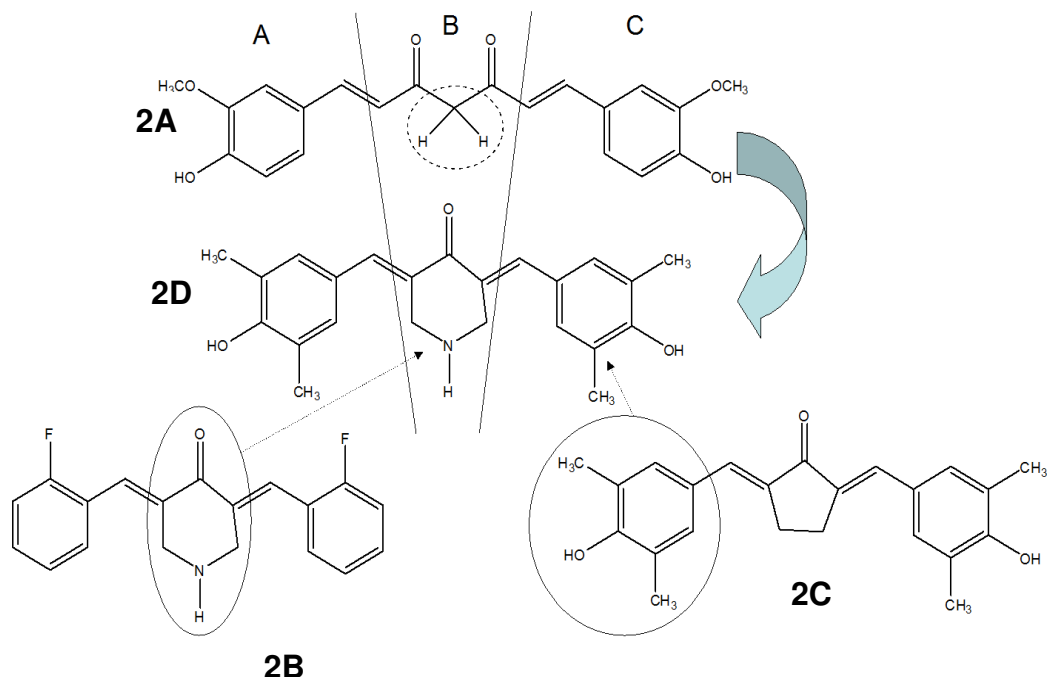
Modifikasi farmakofor B menjadi gugus monoketon dan modifikasi farmakofor A dan C dengan substituen simetris atau asimetris pada gugus aromatis memiliki aktivitas farmakologi yang lebih baik dibanding kurkumin sebagai

senyawa induk (Da'i, 2003; Adams *et al.*, 2004 dan Youssef *et al.*, 2004). Senyawa analog kurkumin yang dikembangkan oleh Adams *et al.* (2004) dan Sun *et al.* (2005) dengan modifikasi gugus β -diketon dengan suatu N-heterosiklik monoketon (Gambar. 2B) menunjukkan aktivitas farmakologi yang lebih baik dibanding kurkumin. Senyawa analog kurkumin pentagamavunon-1 (2,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin) siklopentanon (PGV-1) (Gambar 2C) yang merupakan analog kurkumin dengan substituen inti aromatis pada farmakofor A dan C berupa gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil menunjukkan aktivitas antiproliferatif terhadap sel kanker payudara T47D lebih kuat dibanding kurkumin.

Modifikasi gugus β diketon (farmakofor B) menjadi analog gugus monoketon dapat meningkatkan stabilitas dan aktivitas senyawa analog kurkumin (Da'i, *et al.*, 2006). Penelitian menunjukkan bahwa modifikasi gugus β -diketon (farmakofor B) dengan suatu N-heterosiklik monoketon (1-etil, piperidin 4-on) dan farmakofor A dan C dengan gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil menunjukkan aktivitas penangkap radikal yang baik (IC₅₀ sebesar 94,26%) (Youssef *et al.*, 2004).

Analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin 4-on (monohidrat hidroklorida) merupakan analog kurkumin yang dimodifikasi pada ketiga farmakofornya. Berdasarkan pertimbangan diatas maka diharapkan modifikasi analog kurkumin pada farmakofor B dengan suatu N-heterosiklik monoketon (tanpa substitusi) dan farmakofor A dan C dengan substituen gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil dapat memberikan aktivitas farmakologi yang lebih baik

berdasarkan struktur kimianya dibanding kurkumin dan analog kurkumin yang dikembangkan sebelumnya.



Gambar 2. Modifikasi senyawa kurkumin (gambar 2A) menjadi analognya (3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (gambar 2D).

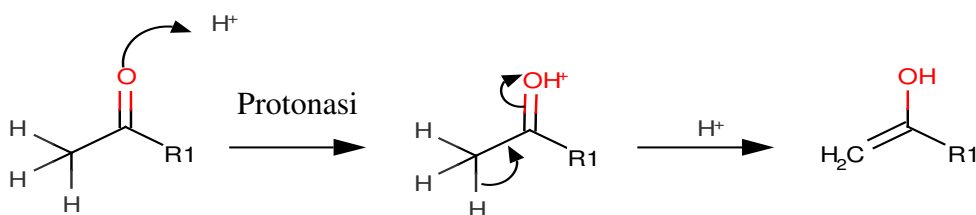
Keterangan: Modifikasi berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Sun *et al.* (2005) (gambar 2B) dan Da'i (2007) (gambar 2C). Hasil modifikasi menghilangkan gugus metilen aktif (gugus kurkumin dalam lingkaran putus-putus) dan diubah menjadi struktur N-heterosiklik pada farmakofor B, dan modifikasi pada gugus aromatis dengan gugus 4-hidroksi dan 3,5-dimetil pada farmakofor A dan C (gambar 2D).

4. Reaktivitas Hidrogen Alfa dan Karbon Alfa

Ikatan C-H biasanya stabil, non polar, dan tidak bersifat asam tetapi dengan adanya gugus karbonil menjadi hidrogen alfa yang bersifat asam. Apabila suatu hidrogen berposisi alfa terhadap dua gugus karbonil, maka hidrogen ini cukup asam. Hidrogen berposisi alfa terhadap gugus karbonil bersifat asam karena:

- Karbon karbonil membawa muatan positif parsial. Elektron ikatan bergeser ke arah karbon karbonil dan menjauhi hidrogen alfa, sehingga basa mudah mengambil hidrogen alfa sebagai proton.
- Anion ini disebut sebagai anion enolat dimana muatan negatifnya terdistribusi di antara karbon alfa dan atom oksigen karbonil (Hart *et al.*, 2003).

Senyawa karbonil yang mempunyai karbon alfa dapat dikatalisis baik oleh asam maupun basa. Katalis asam akan memprotonasi gugus karbonil pada atom oksigen yang diikuti oleh pelepasan proton dari karbon alfa membentuk enol. Enol mempunyai karbon alfa yang bermuatan netral dengan reaktivitas sedang, tetapi lebih stabil jika dibanding enolat yang lebih reaktif (Mc Murry, 1984).



Gambar 3. Struktur pembentukan Enol

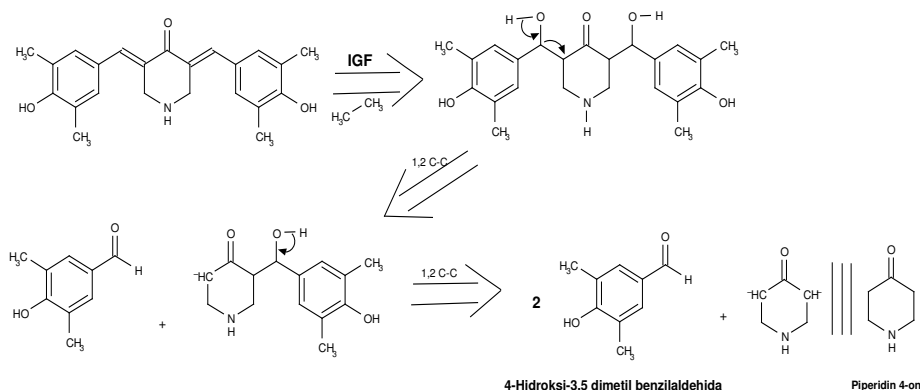
Keterangan: Katalis asam akan memprotonasi gugus karbonil pada atom oksigen yang diikuti oleh pelepasan proton dari karbon alfa membentuk enol (Mc Murry, 1984).

5. Reaktivitas Senyawa Karbonil

Dalam gugus karbonil, sebuah atom karbon terikat pada oksigen yang lebih elektronegatif sehingga elektron pada ikatan C=O lebih tertarik pada oksigen dan ikatan ini menjadi polar. Dapat diketahui bahwa oksigen pada gugus karbonil mempunyai dua pasang elektron menyendiri. Adanya ikatan π , polaritas dan elektron menyendiri tersebut mempengaruhi kereaktifan gugus karbonil (Fessenden dan Fessenden, 1986).

6. Rehidrasi Alkena dan Analisis Diskoneksi

Analisis diskoneksi 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin 4-on yang merupakan senyawa karbonil α,β -tak jenuh dilakukan sesuai dengan teori Warren (1995) (Gambar. 4). Diskoneksi dilakukan dengan menggunakan metode analisis sintesis oleofin (alkena) yang meliputi Interkonversi Gugus Fungsional (IGF) dari gugus tak jenuh menjadi gugus fungsional alkohol (rehidrasi) atau β -hidroksi karbonil yang selanjutnya diikuti dengan diskoneksi menggunakan aturan diskoneksi alkohol. Analisis diskoneksi adalah pemutusan ikatan kimia pada molekul target dengan logika kimia yang beralasan untuk mendapatkan *starting material*. Analisis desain senyawa karbonil α,β -tak jenuh dimulai dengan Interkonversi Gugus Fungsional (IGF) menjadi β -hidroksi karbonil, kemudian dilanjutkan dengan diskoneksi 1,2-C-C (Warren, 1995). Langkah diskoneksi 1,2-C-C terjadi dua kali sebelum pembentukan sinton. Sinton adalah fragmen yang muncul sebagai hasil dari analisis diskoneksi. Analisis diskoneksi tersebut menghasilkan 3 sinton diantaranya 2 senyawa 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida dan piperidin 4-on. Berdasarkan analisis diskoneksi tersebut sintesis 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on membutuhkan *starting material* piperidin 4-on dan 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehyd. Berikut analisis diskoneksi dari senyawa analog kurkumin 3,5-bi- (4¹-hidroksi-3¹,5¹ dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) (Gambar. 4)



Gambar 4. Analisis Diskoneksi sintesis 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida)

Keterangan:

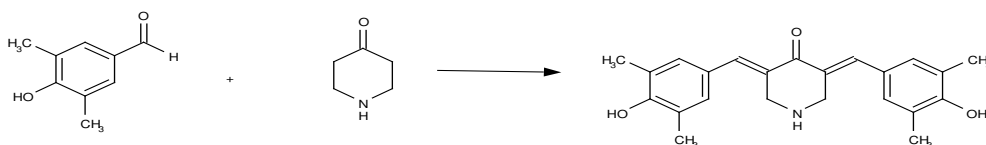
Langkah diskoneksi 1,2-C-C terjadi 2 kali sebelum pembentukan sinton.

Starting Material Piperidin 4-on yang digunakan berupa Piperidin 4-on monohidrat hidroklorida.

Sintesis 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) dibutuhkan *staring material* piperidin 4-on (monohidrat hidroklorida) dan 4¹-hidroksi-3¹,5¹dimetilbenzaldehida.

7. Sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida)

Sintesis dapat dilakukan dengan mereaksikan 2 mol senyawa 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida dengan 1 mol piperidin 4-on (Gambar. 5).



Gambar 5. Reaksi sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) dengan menggunakan bahan awal 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida dan piperidin-4-on.HCl.H₂O

Keterangan:

Starting Material Piperidin 4-on yang digunakan berupa Piperidin 4-on monohidrat. Sintesis dapat dikembangkan dengan katalis asam maupun katalis basa (Fessenden dan Fessenden, 1986).

Reaksi pada sintesis senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) merupakan

reaksi kondensasi aldol yang dapat dilakukan dengan katalis asam maupun basa. Adams *et al.* (2004) menggunakan katalis basa KOH 40% untuk menghasilkan senyawa 2B dengan hasil rendemen 60%.

8. Reaksi Sintesis Analog Kurkumin N-Heterosiklik menggunakan metode Youssef *et al.*, 2004)

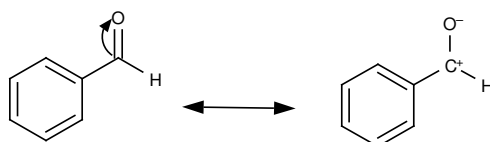
Sintesis analog kurkumin N-Heterosiklik yang dikembangkan Youssef *et al.*, (2004) dilakukan pada suasana asam (HCl). Sintesis ini dilakukan dengan melarutkan *starting material* dengan pelarutnya, kemudian dilakukan pencampuran dari *starting material* pada penangas air (*water bath*) suhu 25-30⁰C sampai larutan jernih. Kemudian ditambahkan HCL pekat (35%) dan distirer selama 5 menit. Campuran dibiarkan dalam temperature kamar, selama 2 jam dengan pengadukan (distirer). Setelah dilakukan pengadukan selama 2 jam, campuran tersebut didiamkan selama 2 hari. Hasil pendiaman ditambahkan dengan campuran etanol dingin dan air (1:1). Endapan yang terbentuk dikumpulkan dengan penyaringan menggunakan penghisapan corong *Buchner* (Youssef *et al.*, 2004).

9. *Starting Material* sintesis Analog Kurkumin 3,5-bis-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida)

a. 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida (Sigma ALDRICH)

Senyawa 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida (95%) (Gambar.6) merupakan senyawa turunan benzaldehida yang memiliki gugus inti aromatik (benzen) tersubstitusi -OH posisi *para* dan gugus 3,5 dimetil pada posisi *meta*. Senyawa ini pada sintesis analog kurkumin menggunakan kondensasi Aldol berperan sebagai elektrofil yang akan diserang oleh nukleofil yang berupa enol

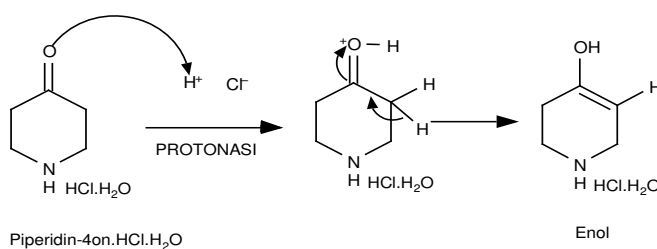
jika sintesis ini dalam suasana asam. Senyawa ini memiliki titik lebur sebesar $122^{\circ}\text{--}123^{\circ}\text{C}$ dan menurut pendekatan Chemdraw Ultra 6 diketahui nilai Log P sebesar 2,47 (Lampiran. 4).



Gambar. 6 Struktur *Starting Material* 4-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida

b. Piperidine-4on monohidrat hidroklorida (E. MERCK)

Senyawa piperidine-4on monohidrat hidroklorida merupakan suatu senyawa keton N- heterosiklik. Senyawa ini berperan sebagai nukleofil yang akan menyerang elektrofil. Dalam suasana asam senyawa ini dapat berupa enol (suasana asam) yang lebih reaktif dan stabil pada saat bereaksi dengan suatu elektrofil (Gambar 7). *Starting material* ini merupakan senyawa garam monohidrat hidroklorida yang terjerembab pada molekul ini, mengakibatkan titik leburnya sangat tinggi yakni diatas suhu 250°C .



Gambar.7 Struktur Pembentukan Enol dari *Starting Material* Piperidin-4on. HCl.H₂O

10. Monitoring Pembentukan Senyawa Hasil Sintesis

Monitoring pembentukan senyawa hasil sintesis dilakukan untuk mengetahui kinetika reaksi pembentukan senyawa hasil sintesis. Metode yang

digunakan untuk mengetahui waktu terbentuknya senyawa adalah metode KLT-Densitometri (*TLC-Scanner*). Senyawa hasil sintesis ditotolkan pada plat KLT silika gel GF 254 dan di elusi bersama dengan pembanding *starting material* 4¹-hidroksi-3¹,5¹ dimetilbenzaldehida. Monitoring hasil sintesis dilakukan berdasarkan persentase pengurangan 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida sebagai *starting material* yang diketahui dari persamaan kurva bakunya.

11. Identifikasi Senyawa

a. Spektrofometri UV-Vis

Spektra ultraviolet (UV) dan visibel digunakan dalam penetapan struktur senyawa organik yang berupa gugus kromofor dan auksokrom. Absorpsi cahaya ultraviolet (200-400 nm) dan cahaya tampak (400-750 nm) mengakibatkan transisi elektronik yaitu promosi elektron dari orbital keadaan dasar ke orbital dengan energi lebih tinggi (Mulja dan Suharman, 1995). Senyawa hasil sintesis dilarutkan dengan etanol. Larutan ditentukan panjang gelombang maksimal dan absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Spectronic UV mini Shimadzu 1270).

b. LC-ESI-MS (*Liquid Chromatography- Electrospray Mass Spectra*)

LC-ESI-MS merupakan metode identifikasi senyawa kimia dengan penggabungan antara LC (*Liquid Chromatography*) dan *Electrospray Ionization Mass Spectrofotometer*. *Liquid Chromatography* merupakan metode pemisah menggunakan kolom terpacking (*packed column*) sebagai fase diam dan eluen sebagai fase gerak mekanisme pemisahannya berdasarkan metode adsorpsi dan partisi. Kolom yang digunakan memiliki diameter 1,7 µm. Kolom yang digunakan

merupakan kolom fase terbalik C-18 dengan fase gerak yang bersifat polar. *Electrospray Ionization* (ESI) adalah teknik yang digunakan pada Spektrometer Massa untuk menghasilkan ion. Mekanisme ionisasi menggunakan ESI dilakukan melalui *electrospray* dari cairan yang mengandung analit menjadi fase gas (*fine aerosol*). Pelarut yang biasa digunakan merupakan campuran air dengan pelarut organik yang volatil seperti metanol dan asetonitril. Hasil elusi dari kolom LC secara langsung mengalami ionisasi melalui *electrospray*. Ion molekul yang terbentuk merupakan ion molekul dengan tambahan ion hidrogen (proton) $[M+H]^+$, berupa kation lain misalnya ion Na $[M+Na]^+$, ion molekul yang kehilangan proton $[M-H]^-$ atau ion muatan ganda $[M+nH]^{n+}$ (Anonim, 2009).

G. LANDASAN TEORI

Perubahan gugus struktur β diketon pada struktur kurkumin menjadi ikatan α,β tak jenuh monoketon untuk menghilangkan gugus metil ($-CH_2-$) dapat meningkatkan kestabilan kurkumin dan tidak merubah potensi aktivitas analog kurkumin. Analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) merupakan senyawa α,β tak jenuh dapat dihasilkan dari mekanisme dehidrasi suatu β hidroksi karbonil. Senyawa β hidroksi karbonil dapat dihasilkan dari reaksi kondensasi senyawa aldehida dengan senyawa alkohol melalui reaksi kondensasi aldol menggunakan katalis asam dan basa (Fessenden dan Fessenden, 1986). Penggunaan katalis asam akan menghasilkan tingkat rendemen yang lebih tinggi. Meskipun sifat asam dari hidrogen α kurang kuat, dengan adanya katalis asam dari HCl memudahkan

terbentuknya struktur enol yang memberikan karakter karbanion karbon α , sehingga lebih reaktif. Atas pertimbangan tersebut senyawa 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) dapat dikembangkan sintesis analog kurkumin melalui reaksi kondensasi aldol dengan katalis asam (HCl) sehingga dihasilkan senyawa hasil sintesis dengan rendemen yang tinggi.

H. HIPOTESIS

Sintesis senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) dapat disintesis dari *starting material* piperidin-4on dan 4¹-hidroksi-3¹,5¹-dimetilbenzaldehida menggunakan reaksi kondensasi Aldol dan katalis asam (HCl).